

課題番号 : 重点研究29指2009
研究課題名 : 高度進行大腸癌(腹膜播種・多発肝転移)に対する新規診断・治療法の開発
主任研究者名 : 合田良政
分担研究者名 : 稲垣冬樹 (NIH) 浦野泰照 (東大) 矢野秀朗 (Southampton university hospital)

キーワード : 大腸癌、肝転移、腹膜播種、ALPPS 手術、蛍光ナビゲーション

研究成果 :

① 新規蛍光プローブを利用した術中リアルタイム診断技術開発

「新規蛍光プローブを用いた大腸悪性疾患・腹膜疾患の術中リアルタイム診断技術開発に向けた基盤研究」の倫理委員会への申請をおこない承認を得た。現時点で7症例から検体(癌部・非癌部)の採取をおこなった。また蛍光プローブライブラリーと臨床検体ライセートでのスクリーニングを行うべく、既に開発済みのプローブの追加合成をおこなって、これを達成した。このライブラリーを活用して、臨床検体ライセートスクリーニングを開始した。癌部・非癌部からセルライセートを調製、蛍光プローブと反応させた際の蛍光強度の変化を定量化した。384種類の蛍光プローブの中から、特異性・蛍光強度に優れた10種類のプローブにまで候補の絞り込みをおこなった。

② Borderline resectable 転移性肝がんに対する手術適応拡大

ヒト臨床検体の解析をおこなうために、「切除組織を用いた肝胆膵悪性疾患の生物学的特性解明研究」の倫理委員会への申請をおこない承認を得た。しかしながら本年度は適格な症例がなかったため、ヒト検体の採取はおこなえていない。動物モデルの解析ではラット ALPPS モデルを作成、対照群として門脈結紮モデルを作成した。

③ 腹膜偽粘液腫・大腸癌腹膜播種に対する正確な播種診断と切除

腹膜偽粘液腫や大腸癌腹膜播種は可能であればより正確に遺残なく切除することが重要である。当院では大腸癌腹膜播種の評価をCTやPETなどの画像評価に加え、診査腹腔鏡で行っていることが特徴であり、従来法より正確な評価が可能である。本研究計画では5-ALAを用いた診査腹腔鏡、腹膜切除を計画したが、本年度は光源の購入のみにとどまった。2年度は倫理委員会の申請と承認を経て実際にパイロットデータ取得を行う。

④ 局所高度進展直腸癌に対する積極的外科切除を中心とした集学的治療の確立

骨盤内高度進展癌に対する当院におけるこれまでの治療成績をまとめた。1995年から2014年までに43人の局所再発直腸癌に対して切除を行った。27人が男性、16人が女性。年齢中央値は64歳。前治療が行われたのは12例。仙骨合併切除は10例に施行。切除断端陽性率は28%であった。5年全生存率は54%、5年無再発生存率は29%であった。再発は26例(60%)に認め、部位別には局所11例、肝9例、肺6例であった。

Subject No. : 29 指 2009
Title : Multidisciplinary approach for far advanced colon cancer
Researchers : Yoshimasa Gohda
Key word : colon cancer, liver metastasis, peritoneal metastasis, fluorescence-guided
Abstract :

There has been cumulative evidence in favour of curative resection for pseudomyxoma peritonei and liver/peritoneal metastasis from colorectal cancer. Peritoneal Cancer Index (PCI) score is known to be a strong survival factor, being inversely correlated with the likelihood of achieving complete cytoreduction. It is crucial to establish an accurate preoperative PCI score to aid patient selection; however, the currently available imaging, namely CT or PET, has been suboptimal.

We aimed to develop new diagnostic method and treatment. We planned intraoperative real-time diagnosis using new fluorescence-guided probe and 5-aminolevulinic acid for peritoneal or liver metastasis from colorectal cancer and pseudomyxoma peritonei.

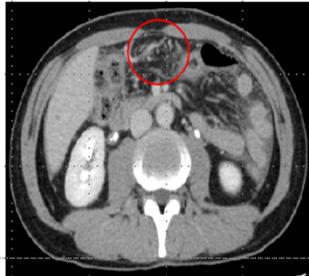
In current year, we went no further than obtaining the approval of research ethics committee, purchasing a source of fluorescence and narrowing down adequate probe.

In following fiscal year, we are planning to run the diagnosis peritoneal metastasis using 5-aminolevulinic of pseudomyxoma peritonei or colorectal cancer with selected fluorescence-guided probe.

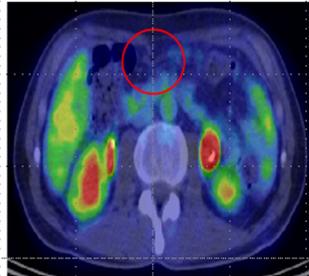
重点研究29指2009

高度進行大腸癌(腹膜播種・多発肝転移)に対する新規診断・治療法の開発

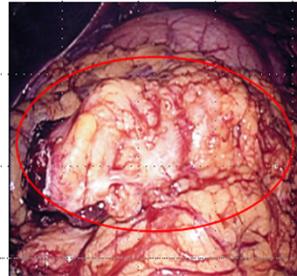
5-ALAを用いた大腸癌腹膜播種・腹膜偽粘液腫の正確な診断



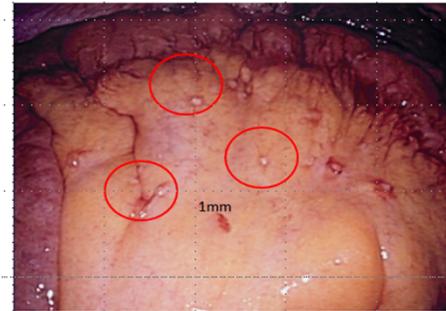
CT
小結節様には見えるが確定ではない



PET
播種は全く集積していない



診査腹腔鏡
実際には大きな播種結節が肉眼的に確認できる

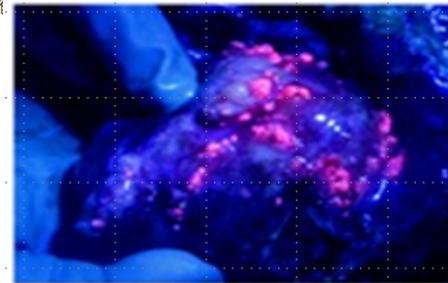


診査腹腔鏡は有用ではあるが、

- ・あくまで肉眼的な判断
- ・微小病変を見落とす可能性
- ・播種であるか否かの診断は困難



5-ALA



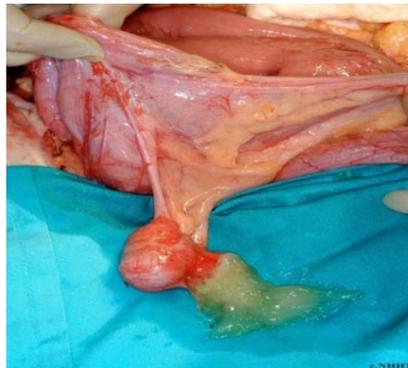
播種は赤く光る
0.5mmまで発見できる
→正診率向上

腹膜播種は診断が困難

・CTやPETでは限界がある

→診査腹腔鏡による肉眼での確認が有用

5-ALAを用いた腹膜偽粘液腫に対する腹膜切除と術中腹腔内温熱化学療法



CCスコア： CC-0：全くなし
-1：最大径2.5mm未満
-2：2.5-25mm
-3：25mm以上

→治癒切除
いかに遺残粘液がないように切除
するかが重要



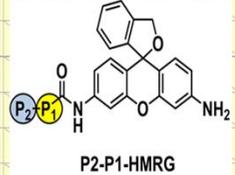
5-ALA

より確実な切除を

新規蛍光プローブを利用した術中リアルタイム診断技術開発

オリジナル蛍光プローブライブラリー

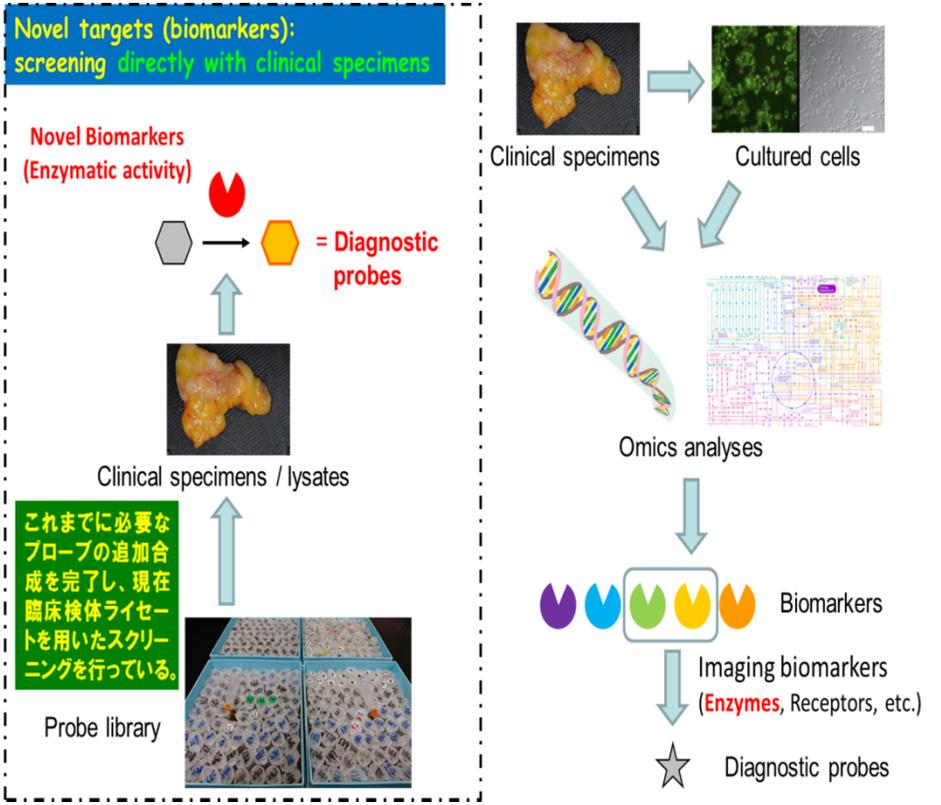
P2 P1	Gly	Glu	Lys	Tyr	Leu	Pro	ala	asp	ser	βAla	Sar	-	Ac	AcG	AcE	AcK	AcY	AcL	AcP	
Gly	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Glu	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Lys	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Tyr	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Leu	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Pro	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Phe	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ala	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Arg	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Trp	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ser	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
His	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ala	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
asp	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ser	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
β-Ala	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sar	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○



※ala : D-Ala, asp : D-Asp, ser : D-ser, Sar : Sarcosine

400種以上のペプチダーゼ様加水分解酵素活性のアッセイが可能

プローブライブラリーの臨床検体・ライセートへの適用による
新規疾患特異的バイオマーカー酵素活性の発見



課題番号 : 29指2009
研究課題名 : 高度進行大腸癌(腹膜播種・多発肝転移)に対する新規診断・治療法の開発
主任研究者名 : 合田良政
分担研究者名 : 稲垣冬樹

キーワード : 大腸癌、肝転移、腹膜播種、ALPPS 手術、蛍光ナビゲーション

研究成果 :

① 新規蛍光プローブを利用した術中リアルタイム診断技術開発

近年の化学療法を進歩により高度進行大腸癌の生命予後は改善しつつあるが、いまなお手術治療のみが根治を期待しうる唯一の方法である。質の高い外科的切除(病変に対する過不足ない手術)をおこなうためには癌の部位を正確に把握して、微小な病変も確実に切除することが必要不可欠である。しかしながら、CT・MRI・PET など既存の画像診断技術では手術中にリアルタイムに病変を捉えることは難しく、また検出感度の問題で大きさが数 mm 程度の微小病変を捉えることは困難である。そこで本研究では、分担研究者の浦野らが開発した蛍光プローブに注目した。この蛍光プローブは光誘起電子移動の原理に基づいて設計されており、ある特定の酵素活性を検出することが可能なプローブである。シグナルの ON/OFF が酵素活性の有無によって制御されるので、従来の Always-on のプローブと比較して、バックグラウンドのノイズが極めて低いのが利点であり、1mm 以下の微小病変を検出することも可能と考えられている。

本年度は「新規蛍光プローブを用いた大腸悪性疾患・腹膜疾患の術中リアルタイム診断技術開発に向けた基盤研究」の倫理委員会への申請をおこない承認を得た。現時点で7症例から検体(癌部・非癌部)の採取をおこなった。また蛍光プローブライブラリーと臨床検体ライセートでのスクリーニングを行うべく、既に開発済みのプローブの追加合成をおこなって、これを達成した。このライブラリーを活用して、臨床検体ライセートスクリーニングを開始した。癌部・非癌部からセルライセートを調製、蛍光プローブと反応させた際の蛍光強度の変化を定量化した。384種類の蛍光プローブの中から、特異性・蛍光強度に優れた10種類のプローブにまで候補の絞り込みをおこなった。

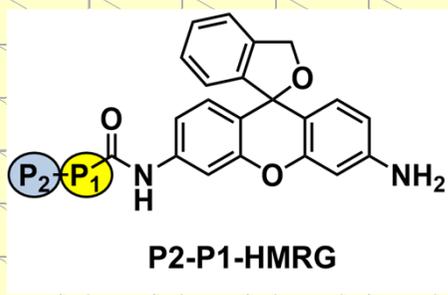
② Borderline resectable 転移性肝がんに対する手術適応拡大

大量肝切除後の肝不全を予防するために残肝容積を増大させる処置として門脈塞栓術と呼ばれる方法が広く普及してきたが、増大を待つ間に病勢が進行して切除できなくなる症例が少なからずあるという問題点があった。待機期間中の病勢進行の問題を解決するべく、2012年になって、ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy) と呼ばれる新たな二期的肝切除法がドイツの施設から報告された。この方法では一期目の手術で門脈結紮と完全肝離断を行い、残肝容積が増大したところで二期的に肝切除を行うが、従来の PVE と比較して残肝の増大速度・増大率が優れており、手術までの待機期間も短いといった利点があった。しかしながら、死亡率が10%前後と高いうえに胆汁漏・肝不全といった合併症の頻度も高く、安全性については十分な担保が得られていない。急速に肝再生が起るメカニズムに関しては不明な点が多く、経験的に臨床の場で行なわれているのが現状である。本研究ではヒト臨床検体ならびに動物モデルの解析を通じて、ALPPS/ALPTIPS の肝再生メカニズムを明らかにする。

ヒト臨床検体の解析をおこなうために、「切除組織を用いた肝胆膵悪性疾患の生物学的特性解明研究」の倫理委員会への申請をおこない承認を得た。しかしながら本年度は適格な症例がなかったため、ヒト検体の採取はおこなえていない。動物モデルの解析ではラット ALPPS モデルを作成、対照群として門脈結紮モデルを作成した。術後3日目には ALPPS 群において有意に肝肥大の程度が亢進していた。イメージングサイトメトリーによる解析でも ALPPS モデルにおいて増殖中の細胞が有意に増加していた。その一方で術後肝障害の程度に関しては ALPPS 群と門脈結紮群で差は認められなかった。肝臓の網羅的遺伝子解析をおこなって、ALPPS モデルに特異的な遺伝子群を抽出、解析をおこなっている。

分担研究者の持つオリジナル蛍光プローブライブラリー

P2 P1	Gly	Glu	Lys	Tyr	Leu	Pro	ala	asp	ser	βAla	Sar	-	Ac	AcG	AcE	AcK	AcY	AcL	AcP	
Gly	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Glu	Dipeptides composed of natural amino acids						Dipeptide with non-natural amino acids													
Lys																				
Tyr																				
Leu																				
Pro																				
Phe																				
Ala																				
Arg																				
Trp																				
Ser																				
His																				
ala																				
asp																				
ser																				
β-Ala																				
Sar																				



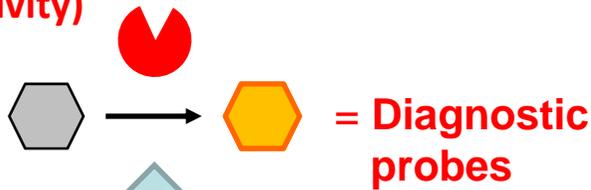
※ala : D-Ala, asp : D-Asp, ser : D-ser, Sar : Sarcosine

400種以上のペプチダーゼ様加水分解酵素活性のアッセイが可能

プローブライブラリーの臨床検体・ライセートへの適用による 新規疾患特異的バイオマーカー酵素活性の発見

Novel targets (biomarkers):
screening directly with clinical specimens

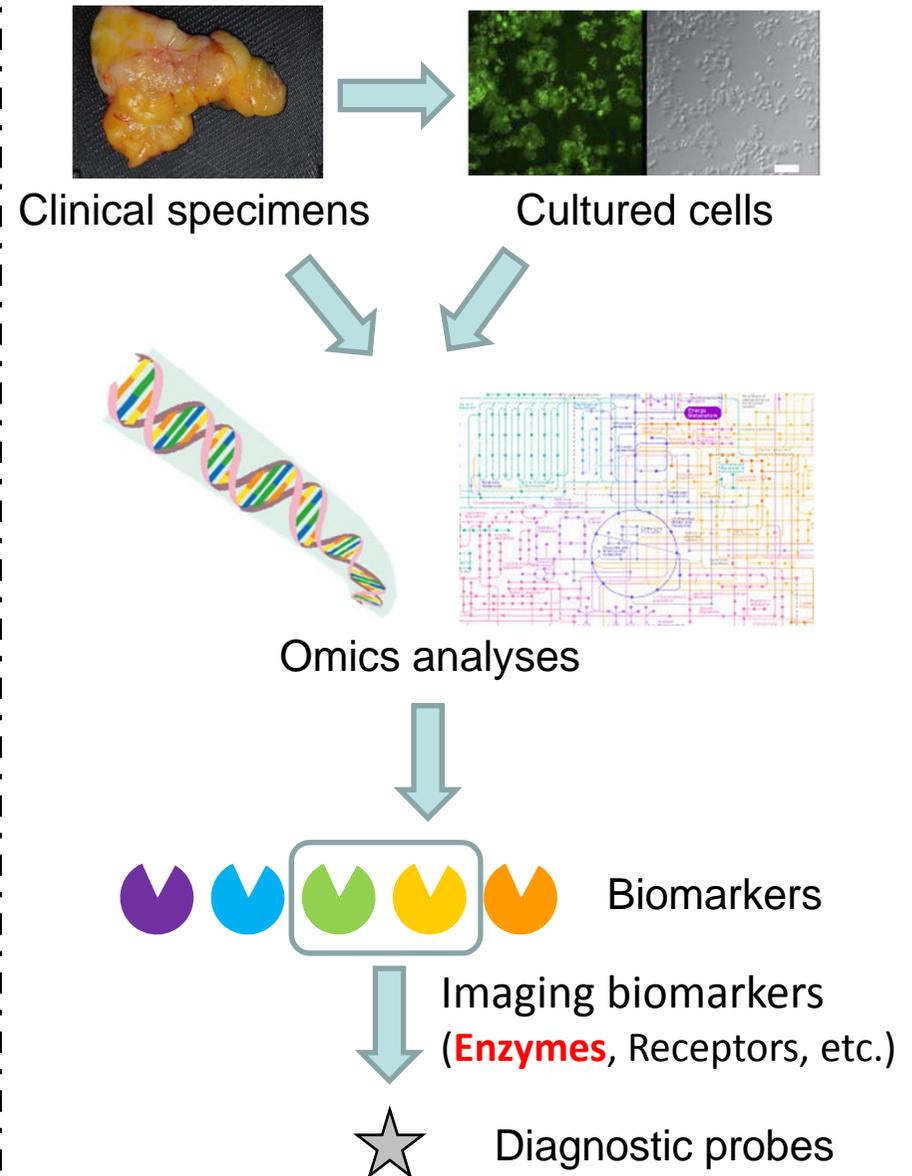
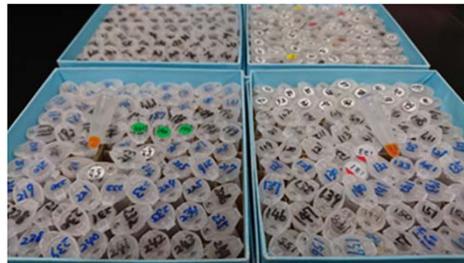
Novel Biomarkers
(Enzymatic activity)



Clinical specimens / lysates

これまでに必要な
プローブの追加合
成を完了し、現在
臨床検体ライセートを用いたスクリー
ニングを行っている。

Probe library



課題番号 : 29指2009
研究課題名 : 高度進行大腸癌(腹膜播種・多発肝転移)に対する新規診断・治療法の開発
主任研究者名 : 合田良政
分担研究者名 : 矢野秀朗

キーワード : 大腸癌、肝転移、腹膜播種、ALPPS 手術、蛍光ナビゲーション

研究成果 :

局所高度進展直腸癌に対する積極的外科切除を中心とした集学的治療の確立

仙骨や骨盤壁近傍まで直接浸潤または転移のある局所高度進行直腸癌例においては、外科的切除のみでは断端陽性となる可能性が高く、化学放射線治療などを加えた集学的治療が必要となるが、その治療戦略はいまだ確立していない。化学療法および放射線治療のレジメンについては、今後の臨床試験の成績から判断するべきであり、また、進展度診断のさらなる精度向上が望まれる。

本年度は骨盤内高度進展癌に対する当院におけるこれまでの治療成績をまとめた。1995年から2014年までに43人の局所再発直腸癌に対して切除を行った。27人が男性、16人が女性。年齢中央値は64歳。前治療が行われたのは12例。仙骨合併切除は10例に施行。切除断端陽性率は28%であった。5年全生存率は54%、5年無再発生存率は29%であった。再発は26例(60%)に認め、部位別には局所11例、肝9例、肺6例であった。

矢野が現在所属する Southampton university hospital では高度進行直腸癌に対して骨盤内臓全摘は術中放射線照射などを駆使し、集学的治療を行っている。当院での成績を比較しつつ、集学的治療を確立すべく意見交換や可能であれば共同研究を行っている。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 29指2009

研究課題名：高度進行大腸癌(腹膜播種・多発肝転移)に対する新規診断・治療法の開発

主任研究者名： 合田 良政

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
両葉多発大腸癌肝転移に対するALPTIPS 1st Stage	稲垣冬樹, 阪本良弘	単行本「手術の流儀」南江堂	pp. 90-99	2017
両葉多発大腸癌肝転移に対するALPTIPS 2nd Stage	阪本良弘, 稲垣冬樹	単行本「手術の流儀」南江堂	pp. 100-106	2017
Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT using point spread function reconstruction on initial staging of rectal cancer: a comparison study with conventional PET/CT and pelvic MRI.	Hotta M, Minamimoto R, Yano H, Gohda Y, Shuno Y.	Cancer Imaging	18(1)	2018
Induction of IFN-λ3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogs: a new potential target for hepatitis B virus infection.	Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama M, Nishida N, Tanaka E, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N, Shirasaki T, Honda M, Kaneko S, Gatanaga H, Oka S, Kawamura YI, Dohi T, Shuno Y, Yano H, Mizokami M.	Gut	67(2)	2018
「Marginally resectable 局所進行大腸癌への治療戦略」P2, P3腹膜播種	矢野秀朗、合田良政、清松知充、竹村信行、山田和彦、國土典宏	日本外科学雑誌	119(5)	2018
【腹膜と腹水を究める-新しい考え方と治療法】 腹膜転移に対する外科治療とHIPEC	合田良政, 秀野泰隆, 清松知充, 國土典宏, 矢野秀朗	外科	80(6)	2018

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
大腸癌腹膜転移(播種)に対する外科手術を中心とした集学的治療	矢野秀朗、合田良政、國土典宏	JDDW2017	福岡	2017年10月
大腸癌腹膜転移に対する集学的治療法における積極的外科切除の役割	矢野秀朗、合田良政、清松知充、秀野泰隆、國土典宏	第55回日本癌治療学会学術集会	横浜	2017年10月

研究発表及び特許取得報告について

大腸癌腹膜転移に対する完全減量切除と術中腹腔内温熱化学療法	合田良政、秀野泰隆、井上裕章、片岡温子、矢野秀朗	第72回日本大腸肛門病学会学術集会	福岡	2017年11月
腹膜偽粘液腫に対する小網、肝門部領域完全切除への取り組みー完全減量切除率向上への取り組みー	枝元良広、合田良政、秀野泰隆、片岡温子、井上裕章、平野貴佐雄、山田和彦、徳原真、安田秀光、橋本政典、矢野秀朗、國土典宏	第78回日本臨床外科学会総会	東京	2017年11月
大腸癌腹膜転移に対する完全減量切除と術中腹腔内温熱化学療法 (Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal or appendiceal peritoneal metastasis.)	合田良政、井上裕章、秀野泰隆、清松知充、竹村信行、山田和彦、徳原真、橋本政典、安田秀光、國土典宏、矢野秀朗	第118回日本外科学会学術集会	東京	2018年4月
ICG蛍光法ならびにmain portal fissure離断を用いたS1 paracaval領域の小肝細胞癌に対する肝切除の工夫	竹村信行、稲垣冬樹、三原史規、黒川敏昭、徳原真、清松知充、山田和彦、矢野秀朗、國土典宏	第72回手術手技研究会	徳島	2018年5月
Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal or appendiceal peritoneal metasisis.	Gohda Y, Deguchi K, Nagai Y, Kataoka K, Ohtani T, Kiyomatsu T, Kokudo N, Yano Y.	The 11th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies	Paris, France	2018年9月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと